



TITLE:

Vitamin D metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Asano, Lisa

CITATION:

Asano, Lisa. Vitamin D metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP. 京都大学, 2017, 博士(医科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20287>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医科学 ）	氏 名	浅野理沙
論文題目	Vitamin D metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP (ビタミンD代謝物 25-ヒドロキシビタミンDは SREBP/SCAP を分解することで脂質代謝を制御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>脂質代謝制御メカニズムは、脂質代謝異常に伴う様々な疾患の治療、予防に関わる重要なターゲットであり、本研究では特に脂質合成制御に関わる転写因子 SREBP(Sterol Regulatory Element-Binding Protein)に着目し、脂質代謝疾患治療への貢献を目指している。不活性型 SREBP (p-SREBP) は、ER 膜状で SCAP (SREBP Cleavage-Activating Protein) と複合体を形成し、ステロールレベルが低い時には ER 膜から Golgi へと誘導され、プロテアーゼによるプロセッシングを受けて活性型 (m-SREBP) となり、核内で転写因子として脂質やステロールの生合成を活性化する。一方ステロールレベルが高くなると、直接 SCAP や Insig に作用し、安定な SREBP-SCAP-Insig 三者複合体形成を促すことで、SREBP の Golgi 体への移行をブロックする。すなわち SREBP の活性化は、ステロールによるネガティブフィードバック機構により制御されている。しかしガンや脂質代謝疾患においては、このフィードバック機構が正常に働かず、SREBP が過剰に活性化した状態になっている。すなわち、ステロール以外の SREBP 阻害分子を見出すことは、SREBP の機能異常による疾患の解明及び治療に貢献し得る。</p> <p>今回新規“内因性” SREBP 阻害物質の発見を目的として、269 種の脂質関連化合物からなるライブラリーを用いたスクリーニングを行い、ヒドロキシビタミン D 類縁体を見出した。本研究の目的は、そのビタミン D 類 (特に強い活性を持つ 25-ヒドロキシビタミン D [25OHD])の SREBP 阻害メカニズムの解明である。</p> <p>既知の阻害分子ステロールは、上記 SREBP-SCAP-Insig 複合体の安定化を促すため、m-SREBP の減少に伴って p-SREBP の蓄積が見られる。一方 25OHD 処理では、m-/p-SREBP いずれもが減少しており、ステロールとは異なる阻害メカニズムであることが示唆された。また SREBP の結合パートナーである SCAP が、25OHD 依存的にプロテアーゼによるプロセッシング、及びそれに続くユビキチン・プロテアソーム系による分解を受けることが分かった。更に一連の欠損変異体 SCAP を作成し、そのプロセッシングを評価することで、プロセッシングを受けない 25OHD 耐性の変異体を見出した。その変異体 SCAP の安定発現細胞においては、SCAP の分解が抑えられただけでなく、25OHD による p-/m-SREBP の減少も回復したことから、SCAP のプロセッシングがその後の分解及び SREBP の活性抑制の引き金であることが確かめられた。</p> <p>25OHD のターゲットとして、既にステロールとの結合が知られている SCAP と Insig に着目し、25OHD の光反応性プローブを使って両者に対する結合を評価した。その結果 SCAP においてのみ 25OHD の特異的な結合が見られ、25OHD の SCAP への直接の結合が確認できた。</p> <p>以上の知見から次のような仮説が立てられる。『ビタミン D の作用により SCAP がプロテアーゼによるプロセッシング、及びユビキチン・プロテアソーム系による分解を受ける。それに伴い SREBP-SCAP 複合体が壊れて不安定化し、SREBP も分解されるこ</p>			

<p>とで、働きが抑えられている。』</p> <p>これまで疫学的なデータしか報告のなかった脂質代謝疾患とビタミンD代謝物との関わりを分子レベルで明らかにすることは、新しい脂質生合成制御機構の解明につながると期待される。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>本研究は、脂質合成制御に関わる転写因子 SREBP(Sterol Regulatory Element-Binding Protein)に着目し、脂質代謝疾患治療への貢献を目指している。特に、ステロール以外の内因性の SREBP 阻害分子を見出すことで、SREBP による脂質代謝制御メカニズムの解明、及びその機能異常による疾患の解明に貢献し得ると考えた。</p> <p>269 種の脂質関連化合物からなるライブラリーを用いたスクリーニングを行い、ヒドロキシビタミンD類縁体をヒットとして見出した。更なるメカニズム解析を進めたところ、SCAP が 25OHD 依存的にプロテアーゼによるプロセッシング、続くユビキチン・プロテアソーム系による分解を受けていることが分かった。また、SCAP の変異体解析を行うことで、25OHD 依存的なプロセッシングが、SREBP 抑制効果の引き金になっていることを見出した。また 25OHD の光反応性プローブを作成し、25OHD と SCAP が直接結合していることを確認した。</p> <p>既知の阻害分子ステロールは、不活性型 SREBP とその結合タンパク質である SCAP(SREBP Cleavage Activating Protein)、そしてアンカータンパク質である Insig の三者複合体の ER 膜状での安定化を促す。その結果、SREBP 活性化の最初に起きる Golgi 体への移行段階を可逆的に抑える。一方今回の知見から、25OHD は以下のような新規のメカニズムで SREBP の活性化を抑制していることが分かった。『ビタミンDの作用により SCAP がプロテアーゼによるプロセッシング、及びユビキチン・プロテアソーム系による分解を受ける。それに伴い SREBP-SCAP 複合体が壊れて不安定化し、SREBP も分解されることで、働きが抑えられる。』</p> <p>以上の研究はビタミンDによる脂質生合成抑制の解明に貢献し、ビタミンDと脂質関連疾患との関わりについての分子レベルでの理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医科学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			